Untersuchungen über den Histamin-, Serotonin- und Acetylcholin - Antagonismus von Isopredonhemisuccinat - Triamcinolon - C_{21}-Acetat, Paramethasonnatriumphosphat, synthetischem ACTH, sowie Dexamethasonisonikotinsäureester

von

Eduard Beyer

aus Kulmbach

1967

1967 № 209

Aus der MEDIZINISCHEN KLINIK DER
FRIEDRICH - ALEXANDER - UNIVERSITÄT
ERLANGEN - NÜRNBERG

(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN HISTAMIN-, SEROTONIN- UND ACETYLCHOLIN - ANTAGONISMUS VON ISOPREDONHEMISUCCINAT TRIAMCINOLON - C_{21} - ACETAT, PARAMETHASONNATRIUMPHOSPHAT, SYNTHETISCHEM ACTH, SOWIE DEXAMETHASONISONIKOTINSÄUREESTER.

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
ERLANGUNG der DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
zu ERLANGEN-NÜRNBERG

Vorgelegt von
Eduard Beyer
Kulmbach

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. med. Karl-Günther Ober
Referent: Professor Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 17. März 1967

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
EINLEITUNG.....	1 - 2
METHODIK.....	2
GEPRÜFTE SUBSTANZEN.....	3
TABELLEN.....	4 - 8
ERGEBNISSE.....	9 - 10
ABBILDUNGEN.....	11 - 13
DISKUSSION.....	14 - 15
ZUSAMMENFASSUNG.....	16
LITERATUR.....	17 - 19

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535706_0013

Einleitung

Die tierexperimentellen Testverfahren zur vergleichenden Prüfung verschiedener Glukokortikoide und ihrer C_{21}-Ester haben durch das Histamin-, Serotonin- und Acetylcholinmeerschweinchenasthma an Aussagewert gewonnen. Der Glykogenspeichertest, der Granulomtest in seinen verschiedenen Variationen oder das Rattenpfotenödem nach Dextran geben nur gewisse Anhaltspunkte für eine unterschiedliche Wirksamkeit von Cortisonderivaten. Bei derartigen vergleichenden Prüfungen wird allerdings häufig der Fehler begangen, daß verschiedene Ester der einzelnen Glukokortikoide in ihrer Wirksamkeit gegenübergestellt werden, wobei der Wirkungsunterschied dem jeweiligen Glukokortikoid und weniger dem Ester zugeschrieben wird (25). C_{21}-Acetate, Acetonide oder der C_{21}-freie Alkohol des gleichen Cortisonderivates können jedoch auf Grund ihrer unterschiedlichen Resorption, Metabolisierung und Ausscheidung auch eine unterschiedliche Wirkungsintensität und insbesonders eine von einander abweichende Pharmakodynamik aufweisen (1, 2, 3, 4, 10, 27, 28, 29, 30, 31). Der Wirkungsablauf läßt sich mit den üblichen pharmakologischen Testen nicht erfassen. Insofern stellt das Modell des Meerschweinchenasthmas nach einmaliger Applikation eines Glukokortikoidderivates eine wertvolle Ergänzung dar, als bereits vor der klinischen Testung zusätzlich gewisse Hinweise auf die Wirkungsdauer von antiphlogistisch wirksamen Substanzen erhalten werden können.

Außerdem konnten auf Grund empirischer Erfahrungen bei der klinischen Anwendung, sowie durch Stoffwechseluntersuchungen am Patienten die Ergebnisse der tierexperimentellen Prüfungen im wesentlichen bestätigt werden.

In der vorliegenden Arbeit sollte nun der Einfluß einiger neuerer Glukokortikoidester, ferner eines synthetischen ACTH-Präparates, sowie einer inhalativen Vorbehandlung mit einem Dexamethasonisonikotinsäureester auf das Histamin-, Serotonin- und Azetylcholinasthma bei ausgewählten Meerschweinchenkollektiven geprüft und mit den Befunden anderer bisher getesteter Substanzen verglichen werden.

Methodik

Für die Untersuchungen wurden Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 200 - 300 g und ähnlichen Inhalationszeiten auf Histamin-, Serotonin- und Azetylcholinaerosol verwendet. Die Methode wurde bereits ausführlich beschrieben (3, 8, 11, 28, 29, 30, 31, 32). Als Aerosole dienten: 1 ‰-iges Histamin, 2 ‰-iges Serotonin und 5 ‰-iges Azetylcholin. Die Meerschweinchen wurden einzeln in ein 2-Literglasgefäß mit Schliffdeckel, der 2 Öffnungen für Zu- und Ableitung des Aerosols enthielt, gesetzt und während der gesamten Versuchsdauer beobachtet. Zur Erzeugung des Inhalates verwendeten wir das Pari-Universal-Inhalationsgerät. (Primusdüse, Teilchengröße 0,5 - 5 µ, 1 Atü, 20 Liter/min)
Nach einmaliger intraperitonealer Vorbehandlung der in Tabelle I angegebenen Substanzen wurden Kontrollen der Inhalationszeiten nach 1, 3, 6 und 24 Stunden bis zu 8 Tagen vorgenommen. Der Dexamethasonisonikotinsäureester wurde den Tieren mit Hilfe eines Sprays appliziert, wobei pro Tier insgesamt 2 mg der Substanz zur Anwendung kamen.
Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach den üblichen statistischen Methoden. Als signifikant galt die Überschreitungsgrenze von 95 % ($P < 0{,}05$).

Präparat	Handelsname, Firma	Applikation Dosis
6-α-Fluorprednisolon Na-hemisuccinat	Isopredon-hemisuccinat (Hoechst AG, Frankfurt-Hoechst)	i.p. 80 mg/kg Tier
Triamcinolon-C_{21}-acetat	Delphicort (Lederle - München Cyanamid GmbH)	i.p. 160 mg/kg Tier
Paramethason-natriumphosphat	CG 235 (Chemie Grünenthal GmbH, Stolberg/Rhein)	i.p. 40 mg/kg Tier
Synth. ACTH	ACTH (Ciba 30920-Ba AG, Wehr/Baden)	i.p. 1 mg/kg Tier
Dexamethasonisonikotinsäureester	He3- HE 111 (Thomae GmbH Biberach/Riß)	Inhalation 10 mg/kg Tier

Tabelle I

Einfluß von 80 mg 6-α-Fluorprednisolon-Na-hemisuccinat/kg Tier i.p. auf Histamin-, Serotonin- und Acetylcholineffekte am Bronchialbaum von Meerschweinchen:
(Anzahl der Versuchstiere pro Reihe: 12)

Zeit nach Applikation d.Präparats	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden			P		
	H	S	Ach	H	S	Ach
Leerwert	34,6	31,6	38,8	-	-	-
1 Std.	32,5	37,9	30,0	-	-	-
3 Std.	50,4	55,0	41,3	0,0025	0,0005	-
6 Std.	64,6	59,6	51,3	0,005	0,0005	0,025
1 Tag	50,8	42,3	30,8	0,005	0,025	-
2 Tage	36,8	31,4	31,3	-	-	-
3 Tage	36,8	33,6	31,7	-	-	-
4 Tage	34,5	33,6	27,9	-	-	-
5 Tage	33,2	41,8	32,9	-	0,0125	-
6 Tage	-	35,0	-	-	-	-
7 Tage	-	32,7	-	-	-	-

Tabelle II

Einfluß von 150 mg Triamcinolon-C_{21}-acetat/kg Tier i.p. auf Histamin-, Serotonin- und Acetylcholineffekte am Bronchialbaum von Meerschweinchen:
(Anzahl der Versuchstiere pro Reihe: 12)

Zeit nach Applikation d.Präparats	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden			I		
	H	S	Ach	H	S	Ach
Leerwert	46,3	46,7	32,9	-	-	-
1 Std.	55,3	62,5	47,5	0,05	0,0025	0,005
3 Std.	58,8	73,3	58,3	0,0025	0,0005	0,0005
6 Std.	77,1	79,6	59,6	0,0005	0,0005	0,0005
1 Tag	65,8	80,0	47,5	0,0005	0,0005	0,025
2 Tage	57,3	85,9	42,1	0,05	0,0025	0,025
3 Tage	55,5	80,0	40,0	-	0,005	-
4 Tage	52,3	65,9	40,9	-	0,01	-
5 Tage	54,5	72,3	42,8	0,05	0,01	0,01
6 Tage	48,0	62,7	37,7	-	0,05	-
7 Tage	42,0	52,3	31,8	-	-	-

Tabelle III

Einfluß von 40 mg Paramethasonnatriumphosphat/kg Tier i.p. auf Histamin-, Serotonin- und Acetylcholineffekte am Bronchialbaum von Meerschweinchen:
(Anzahl der Versuchstiere pro Reihe: 12)

Zeit nach Applikation d.Präparats	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden			P		
	H	S	Ach	H	S	Ach
Leerwert	45,0	50,0	31,3	-	-	-
1 Std.	49,2	58,8	37,5	-	0,05	0,05
3 Std.	62,3	72,7	47,1	0,0025	0,0005	0,005
6 Std.	68,2	76,4	46,7	0,0005	0,0005	0,0025
1 Tag	59,5	60,5	38,8	0,0025	-	-
2 Tage	51,4	55,5	35,0	0,05	-	-
3 Tage	55,9	54,0	32,5	0,025	-	-
4 Tage	52,5	58,0	34,2	0,05	0,05	-
5 Tage	54,5	61,5	38,8	0,025	0,025	0,0125
6 Tage	52,0	58,0	36,7	-	0,05	-
7 Tage	50,0	53,5	33,8	-	-	-
8 Tage	46,5	50,5	30,8	-	-	-

Tabelle IV

Einfluß von 1 mg synthetischem ADH/kg Tier i.v. auf Histamin-, Serotonin- und Acetylcholineffekte am Bronchialbaum von Meerschweinchen:
(Anzahl der Versuchstiere pro Reihe: 10)

Zeit nach Applikation d.Präparats	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden			P		
	H	S	Ach	H	S	Ach
Leerwert	1,5	51,0	41,0	-	-	-
1 Std.	61,5	60,5	50,0	-	-	-
3 Std.	86,0	58,5	61,7	0,0005	-	0,01
6 Std.	72,0	79,5	57,2	0,005	0,0025	0,0125
1 Tag	59,0	71,0	51,0	-	0,0125	0,025
2 Tage	53,5	61,5	43,3	-	-	-
3 Tage	51,5	57,5	43,3	-	-	-
4 Tage	50,5	55,0	41,6	-	-	-
5 Tage	52,5	52,5	42,8	-	-	-

Tabelle V

Einfluß von inhalativer Vorbehandlung mit 10 mg Dexamethosonisonikotinsäureester/kg Tier auf Histamin-, Serotonin- und Acetylcholineffekte am Bronchialbaum von Meerschweinchen:
(Anzahl der Versuchstiere pro Reihe: 10)

Zeit nach Applikation d.Präparats	Mittelwerte der Inhalationszeiten in Sekunden			P		
	H	S	Ach	H	S	Ach
Leerwert	60,5	68,5	45,0	-	-	-
1/4 Std.	69,0	76,0	51,5	-	-	-
1 Std.	71,5	76,0	69,5	0,0125	-	0,0125
3 Std.	63,0	67,0	68,0	-	-	0,025
6 Std.	60,0	65,5	54,5	-	-	-
24 Std.	-	-	47,5	-	-	-

Ergebnisse

Die i.p. Applikation von 80 mg 6-α-Fluorprednisolon-Na-hemisuccinat pro kg Tier führte zu einem signifikanten Anstieg im Histamin-, Serotonin- und Azetylcholinasthma, wobei das Maximum der Effekte in jedem Kollektiv nach 6 Stunden erreicht wurde. Bereits der 3 h-Wert war bei Histamin- und Serotoninasthma mit einem P von 0,025 bzw. 0,0005 gegenüber dem Ausgangswert erhöht, nach Anwendung des Azetylcholinaerosols fand sich eine statistische Sicherung erst zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung nach 6 h. Der Schutzeffekt gegenüber Histamin und Serotonin hielt 24 h an, dagegen war der Hemmeffekt gegenüber Azetylcholin bereits abgeklungen. (Vergl. Tab. I bzw. Abb. 1)

Der Wirkungseintritt nach i.p. Applikation des Triamcinolon-C_{21}-acetates, das in einer Dosis von 160 mg pro kg Tier appliziert wurde, erfolgte bereits nach 1 h. (P Histamin $<0,05$, P Serotonin $< 0,0025$, P Azetylcholin $<0,05$) Nach 6 h war das Maximum des Hemmeffektes bei Histamin und Azetylcholin erreicht, wogegen beim Serotoninasthma die höchsten Werte der Inhalationszeiten erst nach 48 h beobachtet wurden. Die Wirkungsdauer des Präparates betrug 5-6 Tage.
(Vgl. Tab. II bzw. Abb. 2)

Paramethasonnatriumphosphat hatte in einer Dosierung von 40 mg pro kg Tier seinen maximalen Effekt nach 6 h, allerdings war der antagonistische Effekt gegenüber Histamin, Serotonin und Acetylcholin auch nach 3 h mit einem P von 0,0025, 0,0005 und 0,005 bereits deutlich signifikant.

Nach 24 h nahmen die Inhalationszeiten ab. Die statistisch gesicherte Hemmung hielt bis zum 6. Tage an. Am 8. Tag waren die Ausgangswerte wieder erreicht.
(Vgl. Tab. III bzw. Abb. 3)

Synthetisches ACTH bewirkte in Dosen von 1 mg pro Tier einen Anstieg der Inhalationszeiten beim Histamin-, Serotonin- und Acetylcholinasthma, der sich, wenn auch nicht signifikant, bereits nach 1 h abzeichnete. Nach 6 h fand sich das Maximum der Wirkung. Nach 24 h war noch ein gesicherter Antagonismus gegenüber Serotonin und Acetylcholin nachweisbar. ($P < 0{,}0125$ bzw. $< 0{,}025$). Danach ließen sich die Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollen vor der Behandlung nicht mehr statistisch sichern.
(Vgl. Tab. IV bzw. Abb. 4)

Die inhalative Vorbehandlung mit 10 mg Dexamethasonisonikotinsäureester pro kg Tier zeigte beim Histamin-, Serotonin- und Acetylcholinasthma bereits nach 1/4 h einen Hemmeffekt, der nach 1 h am stärksten war. Beim Acetylcholinasthma war auch noch nach 3 h, im Gegensatz zu den beiden anderen asthmaerregenden Substanzen, eine signifikante Erhöhung der Inhalationszeiten festzustellen. ($P < 0{,}025$). Nach 24 h war die antagonistische Wirkung abgeklungen.

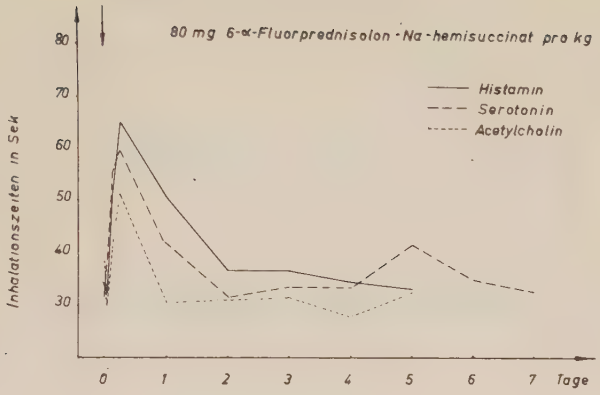

Abb. 1: Hemmeffekte von 80 mg/kg Tier 6-α-Fluorprednisolon-Na-hemisuccinat gegenüber Histamin-, Serotonin- und Acetylcholinaerosol am Meerschweinchenasthma (36 Tiere)

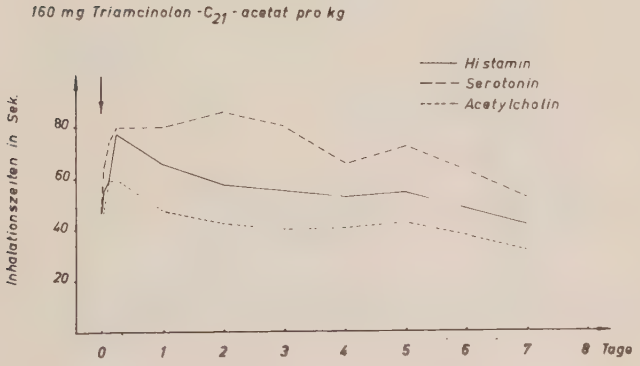

Abb. 2: Hemmeffekte von 160 mg/kg Tier Triamcinolon-C_{21}-acetat gegenüber Histamin-, Serotonin- und Acetylcholinaerosol am Meerschweinchen (36 Tiere)

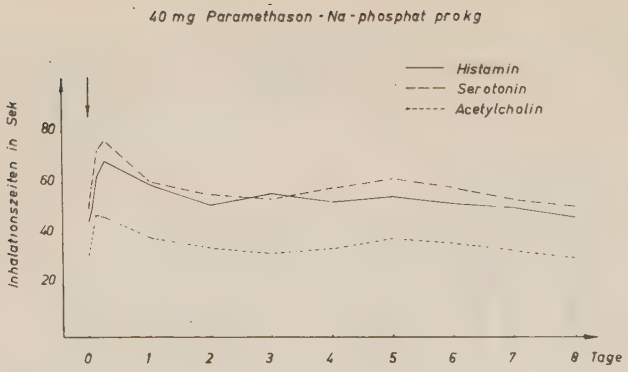

Abb. 3: Hemmeffekte von 40 mg/kg Tier Paramethasonnatriumphosphat gegenüber Histamin-, Serotonin- und Acetylcholinaerosol am Meerschweinchenasthma (36 Tiere)

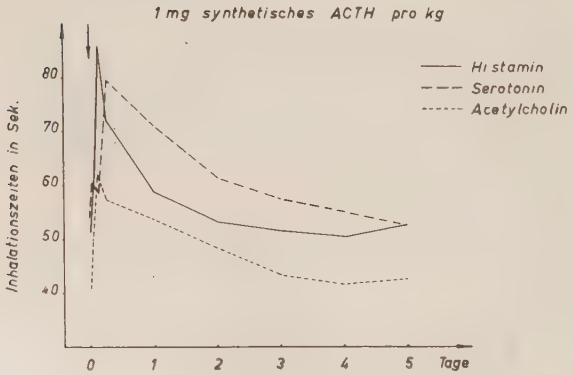

Abb. 4: Hemmeffekte von 1 mg/kg Tier Synth. ACTH gegenüber Histamin-, Serotonin- und Acetylcholinaerosol am Meerschweinchenasthma (36 Tiere)

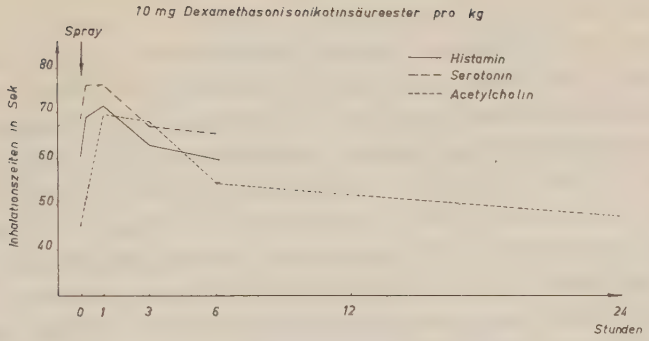

Abb. 5: Hemmeffekte von 10 mg/kg Tier Dexamethasonisonikotinsäureester gegenüber Histamin-, Serotonin- und Acetylcholinaerosol am Meerschweinchenasthma (36 Tiere)

Diskussion

Bei der vergleichenden Prüfung des Histamin-, Serotonin- und Acetylcholinantagonistischen Effektes von 6-α-Fluorprednisolon-Na-hemisucciant, Triamcinolon-C_{21}-acetat und Paramethasonnatriumphosphat, in Dosen von 80, 160 bzw. 40 mg pro kg Tier hatte sich gezeigt, daß sämtliche 3 Glukokortikoidderivate eine Hemmung im Asthmatest hervorrufen. Die stärkste Wirkung hatte hierbei der Natriumhemisuccinatester des 6-α-Fluorprednisolon, dessen qualitatives Wirkungsspektrum im wesentlichen dem anderer Hemisuccinate von Glukokortikoiden entsprach (6, 12, 13, 14, 15, 17, 19, 23, 24, 31), d. h. der Hemmeffekt war am stärksten gegenüber Histamin und am geringsten gegenüber Acetylcholin. Beim Triamcinolon-C_{21}-acetat fand sich dagegen der deutlichste Schutzeffekt gegenüber Serotonin, während die Schutzeffekte im Histamin- und Serotoninasthma unter der Applikation von Paramethasonnatriumphosphat etwa gleich waren. Die Wirkung hielt beim Triamcinolon-C_{21}-acetat verständlicherweise länger an als beim Hemisuccinatester, und beim Natriumphosphat des Paramethason fand sich ein Ablauf, wie er auch bei anderen Phosphatestern von Cortisonderivaten im Rahmen früherer Untersuchungen beobachtet werden konnte (7, 9, 10, 28, 29, 30, 31). Damit bestätigt sich erneut die besondere Bedeutung des C_{21}-Esters für die Pharmakodynamik von Glukokortikoiden.

Die Versuche mit synthetischem ACTH haben bewiesen, daß auch diese Präparation bei Meerschweinchen einen erheblichen statistisch zu sichernden Hemmeffekt gegenüber Histamin, Serotonin und Acetylcholin zu entfalten vermag.

Es entsprach hinsichtlich der Intensität und Qualität der Wirkungen etwa den handelsüblichen ACTH-Präparaten ohne Depot-Charakter (32).

Die inhalative Vorbehandlung mit Dexamethasonisonikotinsäureester führte zu einer kurzfristigen, bis zu 3 h anhaltenden Histamin- und Serotoninhemmung.

Auffälligerweise ließ sich das Acetylcholinasthma sogar bis zu einer Beobachtungszeit von 6 h antagonistisch beeinflussen und beim Vergleich der Wirkungsintensitäten fand sich ein wesentlich höherer prozentualer Anstieg der Inhalationszeiten bei Anwendung des Acetylcholinaerosols. Damit ergeben sich für die inhalative Therapie mit Glukokortikoiden gewisse neue Aspekte insofern, als auch hier, wie wir anhand anderer Untersuchungsreihen feststellen konnten, (4, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32), die Art des jeweiligen Esters bestimmend für die Pharmakodynamik eines Pharmakons sein dürfte (18, 19, 20, 21, 22, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32). Frühere vergleichende Teste mit Lokalanästhetika, die intraperitonial und inhalativ appliziert worden war, hatten im übrigen in Abhängigkeit von der therapeutischen Wirksamkeit zu ähnlichen Effekten geführt, ohne daß jedoch ein wesentlicher Histamin- und Serotoninhemmeffekt festzustellen war (5, 16).

Zusammenfassung

Mit Hilfe des Histamin-, Serotonin- und Acetylcholin-asthmatests am Meerschweinchen wurden der Hemmeffekt von 6-α-Fluorprednisolon-Na-Hemisuccinat, Triamcinolon-C_{21}-acetat, Paramethasonnatriumphosphat, synthetischem ACTH und Dexamethasonisonikotinsäureester vergleichend geprüft. Hierbei zeigte sich, daß der Na-hemisuccinat- und Phosphatester des 6-α-Fluorprednisolons bzw. Paramethasons eine kurze Wirkungsdauer und das Triamcinolon-acetat einen Depot-Effekt aufwiesen. Synthetisches ACTH zeigte in der gleichen Versuchsanordnung ähnliche Effekte wie handelsübliche Präparate ohne Depotcharakter. Eine inhalative Vorbehandlung mit Dexamethasonisonikotinsäure-ester führte zu einer bis zu 3 h anhaltenden Hemmung gegenüber Histamin und Serotonin, während der Acetylcholin-antagonismus intensiver war und bis zu 6 h anhielt.

Literaturverzeichnis

1) Collins, E.J., A.A. Forist and E.B. Nadolski,
Proc.Soc.exper. Biol.Med. 93, 369, (1956)

2) Erspamer, V.,
Vitamin-Hormon-Fermentforschung 9 (1957)

3) Friebel, H.,
Histamin und anaphylaktischer Schock, Stuttgart,
Schattauer Verlag 1956

4) Glenn, E.M.,
Endocrinology 64, 373 (1959)

5) Haas, H.,
Histamin und Antihistamine 1951/52

6) Halberg, F., and A.B. Howard,
Postgraduate Medicine 24,354 (1958)

7) Hepding, L., U. Jahn und A. Hofmann,
E. Mercks Jahresberichte 1954/55, 5

8) Herxheimer, H.,
J. Physiol. 128, 433 (1955)

9) Hotovy, R. und J. Kapff,
Wiener Med. Wschr. 108, 419 (1958)

10) Johnson, D. F., E. Heftmann and J. J. Bunim,
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 94, 291 (1957)

11) Kallós, P. und W. Pagel
Acta med. scand. (Stockh.) 91, 292 (1937)

12) Martini, H.,
Allergie und Asthma 2, 25 (1956)
Ärztl. Forschung 10, 201 (1956)

13) Meyer P. und S. Moeschlin,
Schweiz. Med. Wschr. 89, 613 (1959)

14) Minozzi, A.,
Gazz. Med. Ital. 116, 588 (1957)
Min. med. 50, 269 (1959)

15) Oberdisse, K.,
Dt. med. Wschr. 83, 36 (1958)

16) Rocha e Silva, M.,
Histamine - Its role in anaphylaxis and allergy.

17) Sandberg, A.A. and W. R. Slaunwhite,
J. Clin. Endocrinol. 17, 1040 (1957)

18) Scheiffarth, F.
Vortrag I. Internat. Endokrinologenkongr.
Kopenhagen, 18. bis 23. 7. 1960

19) Scheiffarth, F. und L. Zicha,
Medizinische 1958, 1652

20) Scheiffarth, F. und L. Zicha,
Die Rolle der Serumgifte bei Allergischen Reaktionen
innerhalb der Pathologie Springer-Verlag 1965

21) Stuhlfauth, K., K. Bogner, A. Engelhardt-Gölkel,
R. Prosiegl und J. Woller,
Med. Klinik 51, 19, 811 (1956)

22) Scheiffarth, F.,
65. Tagung der Dtsch. Ges.Inn. Med., Wiesbaden 6.4.1959

23) Voit, K.,
Ther. der Gegw. 97, 293 (1958)

24) Weißbecker, L.,
Ärztl. Fortb. 6, 8, 369 (1956)

25) Zaffaroni
I. Internat. Endokrinologenkongr.
Kopenhagen, 18. bis 23. 7. 1960

26) Zicha, L.,
Therapiewoche 10, 91, (1959)

27) Zicha, L.,
Ther. d. Gegw. 100, 213 (1961)

28) Zicha, L., F. Scheiffarth, E. Schmid und M. Weschta
Arzneimittelforschung 10, 890 (1960)

29) Zicha, L., E. Schmid, F. Scheiffarth, N. Graf und
H. Koschera
Arzneimittelforschung 10, 831 (1960)

30) Zicha, L., F. Scheiffarth, M. Schepp, D. Bergner
und K. Metzler,
Therapiewoche Allergie und Asthma 9, 84 (1963)

31) Zicha, L., F. Scheiffarth, E. Schmid, H. Koschera
und N. Graf, Arzneimittelforschung 10, 728-731

32) Zicha, L. und K. J. Heck (im Druck)

Es ist mir eine angenehme Pflicht
Herrn Prof. Dr. med. N. Henning
für die Übernahme des Referates
sowie Herrn Dr. med. L. Zicha
für die freundliche Überlassung
des Themas zu danken.

Lebenslauf

Am 3. August 1938 wurde ich als Sohn des Lehrers Eduard Beyer und seiner Ehefrau Maria, geb. Lex, in Leobschütz/OS geboren. Von 1945 bis 1950 ging ich zuerst in meinem Geburtsort und später in Kulmbach zur Volksschule und besuchte anschließend das Humanistische Gymnasium in Kulmbach. 1960 bestand ich die Reifeprüfung an dieser Schule und beschloß, Medizin zu studieren.

Vom Wintersemester 1960 ab bin ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen und bestand 1961 das Vorphysikum und 1963 das Physikum. Auch meine klinischen Semester belegte ich in Erlangen und bestand im Februar 1967 mein medizinisches Staatsexamen.

Erlangen, den 15. Februar 1967

BUCH- UND FOTODRUCK
LUDWIG MÜLLER
ERLANGEN · FAHRSTR. 5